

ZUR ENTWICKLUNG DER CIRCADIANPERIODIK
DER PULSFREQUENZ BEIM SÄUGLING

HELMUT ZINSMEISTER

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Forschungsstelle für Soziale Pädiatrie und
Jugendmedizin der Universität München

Leiter: Prof. Dr. med. Th. Hellbrügge

ZUR ENTWICKLUNG DER CIRCADIANPERIODIK DER PULSFREQUENZ
BEIM SÄUGLING

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Zinsmeister

aus

München

Jahr 1972

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Th. Hellbrügge
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1972



Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsübersicht

- I. Einleitung
- II. Untersuchungsbedingungen
- III. Statische Auswertung
- IV. Interpretation der Meßergebnisse
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Formeln
- VIII. Literatur

ENTWICKLUNG DER CIRCADIANPERIODIK DES PULSES

BEIM SÄUGLING

Erstmals mit Beginn unseres Jahrhunderts, als sich die Pädiatrie zu einer eigenen Disziplin entwickelte, wurden systematische Untersuchungen über tageszeitliche Veränderungen physiologischer Funktionen im Kindesalter durchgeführt.

Die Untersuchungen von JUNDELL vor 60 Jahren an der Stockholmer Kinderklinik wurden zur klassischen Arbeit über "Nykthemerales Schwankungen der Körpertemperatur."

Entscheidende Erkenntnisse erbrachten die Studien von GESELL, KLEITMANN und ENGELMANN, die sich mit der Entwicklung der Schlaf-Wach-Verteilung befaßt hatten. Sie verwendeten bei der graphischen Darstellung gefundener Periodizitäten (zwischen 25 und 24 Std.) den anschaulichen Begriff von "Milchstraßen". Zu gleichartigen Ergebnissen kamen 1959 auch HELLERÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ, die 1963 von PARMELEE und HALBERG weiter erhärtet wurden.

Teil des Untersuchungsgutes biologischer Parameter waren auch Studien über das Verhalten der Pulsfrequenz bei Neugeborenen. In einer zusammenfassenden Darstellung von HELLBRÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ (1955) wurde die Pulsfrequenz beim Neugeborenen eingehend untersucht. Die Bestimmung der Pulsfrequenz erfolgte durch Auskultation der Herztöne mit Hilfe eines Schlauchstethoskops. Um die Gesetzmäßigkeiten der Entwicklung besser erkennbar zu machen, wurden die gefundenen Werte als prozentuale Schwankungen um das Tagesmittel wiedergegeben. Dabei zeigten sich tageszeitlich verschiedene Beobachtungen, die eine Tagesperiodik erkennen ließen, d.h. Periodizitäten, deren Dauer etwas mehr oder weniger als 24 Stunden betragen. In der Fachsprache führte HALBERG für dieses Phänomen den Begriff der Circadianperiodik ein.

Ähnliche Untersuchungen finden sich bei ASCHOFF (1950, 1960, 1967), HALBERG (1960, 1967), HELLBRÜGGE (1960, 1965, 1967), PITTENDRICH (1960) im Zusammenhang mit dem Temperaturverhalten.

Bei der Frage nach der Entstehung einer Tagesperiodik standen sich verschiedene Ansichten gegenüber:

Bereits 1898 durch JOHANSON, 1904 durch JUNDELL und 1908 durch GOFFERJE war man der Überzeugung, daß eine zu verschiedenen Tageszeiten gegensätzliche Lebensweise (Nahrungsmittelaufnahme/Nahrungspause, Muskulararbeit/Muskelruhe, Schlafen/Wachen tagesperiodische Veränderungen auslöse.

Analog dazu vertrat ISENSCHMID (1926) die Milieutheorie, nach der das Gemeinschaftsleben und ein damit verbundener verschiedener Erregungszustand des Nervensystems für biologische Periodizitäten verantwortlich sind.

DE RUDDER und PETERSEN (1935) waren überzeugt, daß der Ursprung einer Tagesperiodik von den Lebensgewohnheiten unabhängig sei, vielmehr "rhythmische, äußere kosmische Faktoren" die entscheidende Rolle spielten.

Untersuchungen von ASCHOFF und WEVER (1962) zeigten deutlich, daß ohne jede Beeinflussung von aus-

sen ein "innerer Rhythmus" biologischer Funktionen besteht. Diese Beobachtungen wurden an völlig von der Umwelt isolierten Untersuchungspersonen gemacht. Dabei stellte sich stets ein periodisches Verhalten der interessierenden biologischen Parameter heraus. Die Periodenlängen lagen zwischen 24 und 26 Stunden und nicht mehr bei genau 24 Std., wie sie unter Bedingungen des natürlichen Tages gemessen wurden. WEVER wertete diese Beobachtung zu einem allgemein gültigen, mathematischen Modell aus.

Nach ASCHOFF (1964) soll jede Periodik eines biologischen Systems ein "evolutionsbedingtes endogenes System von Oszillatoren" sein.

Durch damit verbundene schnellere Umweltsanpassung seien Selektionsvorteile möglich. Diese Feststellung steht gegen das Argument, daß die Circadianperiodik jeweils von jedem biologischen System neu erlernt werden müsse. An Hand von Tierversuchen kommt HOFFMANN zu ähnlichen Thesen.

Daß beim Menschen nach der Geburt nicht sofort wie beim Tierversuch eine deutliche Periodik erkennbar

wird, führt ASCHOFF auf ein noch "unreifes" Regulationszentrum zurück. Würde immer eine exakte 24 Std. Periodik und keine Circadianperiodik gefunden werden, so würde dies auf der Wirkung von exogenen Faktoren beruhen. Diese werden nach ASCHOFF Zeitgeber, bei HALBERG Synchronizer genannt. Solche Zeitgeber, z.B. Hell-Dunkel, Schlaf-Wachsein, Wechsel der Temperatur, synchronisieren die Circadianperiodik mit der 24 Std. Periodik der Erdumdrehung.

Für die Ontogenese der Synchronisationsvorgänge werden Längsschnittstudien ausgearbeitet, welche die Schwankungen der verschiedenen biologischen Funktionen bei Tag und bei Nacht anzeigen. Nach ASCHOFF (1954) werden Zeitgeberreize erst wirksam, wenn die dazugehörigen Perzeptionsorgane voll entwickelt sind.

Untersuchungen von HELLBRÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ erhärten diese Überlegung. Am Beispiel der Pulsfrequenz und Körpertemperatur fanden sie erstmals um die 6. Lebenswoche eine 24 Std. Periodik, also um eine Zeit, in der das Sehorgan und das

Hörorgan beim Säugling ihre Perzeptionsfähigkeit erlangen.

Bei Untersuchungen der Circadianperiodik mehrerer biologischer Funktionen gleichzeitig fand HELLBRÜGGE (1963), daß die "inneren Uhren" nicht untereinander gleichgeschaltet sind. Sogar innerhalb derselben Organfunktionen zeigte sich ein verschiedener gelegener Zeitpunkt für das Auftreten einer Circadianperiodik: (während die Kalium- und Natriumausscheidung erst ab dem 4. Monat, die Kreatininausscheidung erst im 2. Lebensjahr die 24 Std. Periodik erkennen ließen, zeigte die Urinausscheidung bereits ab der 4. Lebenswoche eine 24 Std. Rhythmik).

HELLBRÜGGE verwendet dafür den Begriff der "physiologischen Dyssynchronisation" und der "zeitlichen Dissoziation" der Einzelfunktionen. Ebenso stellte HELLBRÜGGE an Hand von Säuglingsuntersuchungen fest, daß jedes Neugeborene seine individuell ausgeprägte Circadianperiodik entwickelt und der Zeitraum des circadianen Einschwingens individuell unterschiedlich lang sein kann. Dies wird

bestätigt durch Studien von UNGETHÜM, der über die Entwicklung einer Tagesperiodik bei 35 Säuglingen berichtet. Danach zeigt sich bereits in der 1. Lebenswoche eine Circadianperiodik. Die Ausprägung einer exakten 24 Std.-Periodik erforderte bei dieser Studie (KLEITMANN und ENGELMANN (1953), PARMELEE (1961) und HALBERG (1963)) verschieden viel Zeit. Sie war bei manchen Kindern bereits nach der 6. Woche, bei anderen erst nach 19 Wochen feststellbar.

Zum Verständnis circaidaner Entwicklungen beitragend wurde am Beispiel der Pulsfrequenz eine Längsschnittstudie bei einem Säugling vom 6. bis zum 54. Lebenstag durchgeführt. Eine genaue Untersuchung war durch kontinuierliche, elektronische Meßverfahren möglich. Über die Ergebnisse dieser Arbeit wird im folgenden berichtet.

II. Untersuchungsbedingungen

Im Zeitraum vom 8.9.1967 bis 29.10.1967 untersuchten wir an dem 6 Tage alten Kind, Constantin, die Periodik der Pulsfrequenz.

Der Säugling hatte ein normales Geburtsgewicht von 3080 Gramm. Eine genaue Untersuchung ergab keinen Anhalt für einen pathologischen Befund.

Nach weiterem Ausschluß einer praenatalen oder perinatalen Schädigung waren die Voraussetzungen für das Studium von biologischen Funktionen gegeben.

Das Kind erhielt seine Mahlzeiten nach dem Prinzip des self-demand-feeding, d.h. es wurde jeweils bei Verlangen nach Mahlzeit gefüttert. Damit ließ sich als wichtiger Zeitgeber (ASCHOFF) die Fütterung ausschließen.

Die Pulsfrequenz wurde 49 Tg. hindurch gemessen mit Hilfe eines Überwachungsgerätes.

Ort der Untersuchungen war die Clinique de Nourissons in Genf (Schweiz).

Mit Hilfe des Überwachungsgerätes war es möglich, nicht nur die Pulsfrequenz (über die R-Zacke nach der NEHB'schen Ableitung), sondern auch das Temperaturverhalten zu studieren. (Högl) Über den gesamten Zeitraum von 49 Tg. druckte das elektronisch gesteuerte Schreibsystem des Gerätes einen bestimmten Pulswert aus. Diese Angabe war ein Integrationswert über jeweils 10 sec-Intervalle. Von der so bedruckten Papierrolle ließ sich ohne Schwierigkeit eine kontinuierliche Pulsangabe ablesen. Bei der Übertragung dieser Werte auf eine sog. Lochliste griffen wir alle 10 Min. einen Wert heraus.

Ein Hauptproblem einer derartigen Forschungsaufgabe ergibt sich aus der Ausschaltung exogener Faktoren. Hier sei auf Untersuchungen von KLIMT hingewiesen, die deutliche Pulsschwankungen bei den pflegerischen Arbeiten zeigen konnte. Umso mehr Beachtung verdienen Zeitgeber, als selbst das Betreten des Zimmers durch die Schwester eine Änderung der Pulsfrequenz bewirkte. Deshalb gilt es nicht nur konstante Lichtverhältnisse, gleichbleibende Umgebungstemperatur

und Luftfeuchtigkeit zu schaffen, sondern auch akustische Zeitgeber zu vermeiden.

Die Lage des Untersuchungsraumes und seine Überwachung durch jeweils nur eine verantwortliche Person, eine konstante Lichtstärke von 500 Lux und eine gleichbleibende Luftfeuchtigkeit von 56 % erfüllten diese Bedingung.

Zusammenfassend können für solche Untersuchungen zwei wesentliche Forderungen angeführt werden. Erstens die Ausschaltung manueller Meßmethoden, der wesentlich engere Grenzen in Objektivität gesetzt sind, zweitens die Umgebung von sog. Synchronizern.

Mit der freundlichen Genehmigung von Prof. Martin du Pan konnten wir unsere Untersuchungen an der Clinique de Nourrissons in Genf durchführen.

Die erforderlichen Geräte stellte uns die Firma C. H. I. Müller freundlicherweise zur Verfügung.

III. Statistische Auswertung

Seit längerer Zeit ist für die statistische Auswertung biologischer Daten das Vergleichen von Wellentälern mit Wellenbergem gebräuchlich und bewährt. Die biologische Streuung von Periodenlängen macht es jedoch oft unmöglich, reelle Periodizitäten auszumachen und statistisch darzustellen. Deshalb wurden in neuester Zeit speziell für die Periodikanalyse bessere Verfahren entwickelt. Diese Methoden sind an einen relativ großen Rechenaufwand gebunden. Somit wurde es notwendig, die Berechnungen durch einen Computer durchführen zu lassen. Zwei wesentliche Vorteile sind damit gegeben:

Die Verarbeitung von vielen Meßdaten geht schneller und genauer vor sich.

Es werden Perioden aufgezeigt, die aus der graphischen Darstellung nicht herausgefunden werden können. Bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Langzeitregistrierung ist diese Meßmethode ideal.

In der Statistik gelten verschiedene Verfahren deterministische Komponenten (= Perioden) in statistisch verrauschtem Material zu verarbeiten.

(Verrauschte Daten = Angaben, die rein visuell keine Aussage erkennen lassen.) Prinzipiell ist die Frage nach der Stationarität (= statistische Voraussagbarkeit) des Random-Process (= Rauschprozess) voranzustellen.

Ein Beispiel wäre definitionsgemäß die Aussage in 5 Minuten einen Pulswert von 120 zu messen.

Mathematik kennt eine Stationarität im engeren Sinne, wie auch eine Stationarität im weiteren Sinne. Mathematische Erklärungen finden sich bei JAGLOM und sollen hier übergangen werden. Für jeden random-process können Mittelwerte (meanvalue) und Korrelationskoeffizient berechnet werden.

Der Erfolg bei der Gewinnung der deterministischen Komponenten im random-process hängt vom unterbleibenden Rauschen mit Hilfe mathematisch-statistischer Prozesse ab. Die Auswertung dieses Datenmaterials stützt sich auf den Periodor, ein Programmkomplex zum Fitten (Herausschälen) periodischer Vorgänge aus verrauschtem Datenmaterial.

Die Daten werden auf folgende Weise verarbeitet:
Um, wie bereits oben erwähnt, die Daten frei von Rauschkomponenten zu erhalten, ist die sog. Autokorrelation erforderlich.

Dabei wird so vorgegangen:

Das zu analysierende Zeitreihenstück wird um einen bestimmten Betrag (= lag) gegen sich selbst nach bestimmten Formeln verschoben. Für jedwede gewünschte Komponente ist das lag oder auch Verschiebeintervall der Rahmen des späteren Bildes.

Da die Daten in diskreter Form vorliegen, also nicht kontinuierlich, sondern in einem bestimmten Zeitintervall Δt (10' oder auch 1 Stunde) abgetastet werden, bestimmt das lag die größte Periode bzw. die kleinste Frequenz.

Will man z.B. als maximale Periode 2 Tage, so ist das lag in Abhängigkeit vom Abtastintervall Δt (hier 10') so einzustellen, daß eine bestimmte Anzahl N von Datenpunkten den Zeitraum von 2 Tagen bedeckt. Über dieses Verschiebeintervall (= eingestelltes lag) wird nun die zu analysierende Zeitreihe formelgemäß entlanggeschoben und berechnet. Die kürzeste, hierbei erkennbare Periode stellt gemgemäß $T = 2 \cdot 10'$ dar.

Damit kann also jegliche Periode zwischen 2×10^1 und 48 Stunden als kleinste Grenze und dem gesamten Verschiebeintervall als größte Periode erkannt werden. Die ermittelten Werte, auch Korrelationskoeffizienten genannt, repräsentieren gewisse Perioden.

Entsprechend dem Rechenvorgang beträgt der erste Korrelationskoeffizient in normierter Form 1,0. Diese Koeffizienten haben einen Schwankungsbereich von plus und minus 1. Wäre das zu analysierende Datenmaterial rein deterministischer Natur, also Sinusschwingungen, so ergibt sich für die Autokorrelation die entsprechende Form.

Da die periodischen Anteile im biologischen Datenmaterial normalerweise weder stabil (kontinuierliche Schwingungen) noch feste Frequenzen haben (auch die Periodiken schwanken = Circadianperiodik), ergab sich das ganze Bild der Autokorrelationen wie aus den Abbildungen ersichtlich.

Die Überlagerung reiner Sinusschwingungen (= frei von Kausch) mit variabler Amplitude und Frequenz leitete sich aus der hier angewandten Funktion her.

Spezieller Programm-Algorithmus:

Zum Eliminieren extrem langsamer periodischer Komponenten wurde die Autokorrelation mit einem sog. Detrending berechnet. Das heißt, daß von dem zu analysierenden Zeitreihenstück der Mittelwert gebildet wird und man über diesen Mittelwert die Autokorrelation berechnet.

Stark verrauschtes Datenmaterial (Rauschamplitude und deterministische Komponente = 1:1) macht ein sog. Prewhitening unumgänglich. Es zeigte sich, daß beim Datenmaterial mit Evidenz der deterministischen Komponente ein Prewhitening die Ausbeute verschlechtern kann, wobei auf die analoge Arbeit über Temperaturverhalten beim Säugling (Högl) verwiesen wird.

Unser Problem, die dominierende Periodik aus dieser Autokorrelationsfunktion zu identifizieren, erfordert das Verfahren der sog. Fourier-Analyse.

Dabei wird so vorgegangen, daß man die gewonnene Autokorrelation als eine Überlagerung harmonischer Festperioden mit variabler Amplitude auffaßt (Superposition von Schwingungen). In einem speziellen Verfahren wird die Autokorrelationsfunktion formelgemäß in Schwingungen zerlegt.

Die Periode mit der größten Amplitude kann nach Fourier als die in dem Datenmaterial dominierende aufgefaßt werden. Sicherlich sind auch Perioden mit kleinerer Amplitude vorhanden, jedoch ist ihre stationäre Stabilität geringer.

Die Fourier-Analyse liefert sin- und cos-Koeffizienten, sowie ein konstantes Glied. Diese Koeffizienten sind die Amplituden der entsprechenden Perioden oder Frequenzen. Alleinige Aufgabe des konstanten Gliedes bleibt es, die Fläche zu bestimmen, die die Autokorrelationskurve oberhalb und unterhalb der o-Linie einschließt. Von diesem Koeffizienten aus werden die cos-Koeffizienten beurteilt oder aber im Sinne des Powerspektrums die gemittelten Werte berechnet. Definitionsgemäß arbeitet die Fourier-Analyse mit fest vorgegebener Phase y , sodaß eine Aussage über Phasenverschiebung von Schwingungen nicht möglich ist, d.h. die Phaseninformation geht verloren.

Wurde zum Fitting ein Prewitening verwendet, so ist eine Rücktransformation im Frequenzbereich nötig, d.h. die Koeffizienten werden mit bestimmten Faktoren multipliziert (frequency-windows). Aus obig genannten Gründen der Endlichkeit der Zeitreihe werden außerdem

Filter im Frequenzbereich nach Henning - Hamming - Bartlett zusätzlich wahlweise verwendet.

Stabilität der Periodizitäten:

Es wird deutlich, daß eine Periode, die sich kontinuierlich durch die gesamte zu analysierende Zeitreihe zieht, eine andere statistische Stabilität vertritt, als Periodiken, die nur als vereinzelte Schwingungen in der Zeitreihe auftreten. Ihren Unterschied sieht man an der Größe der ihnen zukommenden Fourier-Koeffizienten. Diese einzelnen Größen folgen einer χ^2 -Verteilung, deren Freiheitsgrade sich formelgemäß berechnen.

Diese Tatsache wird den Konfidenzgrenzen für jeden einzelnen Koeffizienten gerecht. Konfidenzgrenzen sind Zerfallsintervalle, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gewählt (97 - 99 %) den interessierenden Parameter enthalten. Solche Angaben liefern damit eine gute Aussage über die statistische Stabilität dieser Koeffizienten.

Statistische Stabilität ist dahingehend zu verstehen, daß die gewonnenen Parameter (= Koeffizienten) Schätzwerte darstellen, die mit der Länge (siehe

Formel der Freiheitsgrade) der zu analysierenden Zeitreihe gegen ihren wahren Wert konvergieren. Je länger die zu analysierende Zeitreihe ist, umso größer werden die Freiheitsgrade k obiger χ^2 -Verteilung und umso stabiler die Koeffizienten, d.h. umso schmaler das Koeffizienzbund. Die Konfidenzgrenzen berechnen sich in herkömmlicher Weise formelgemäß.

Ein spezielles Problem bei der Auswertung kindlicher Biorhythmiken besteht darin, daß Einschwingphänomene vorherrschen und die Periodiken instabil sind. Wenn also z.B. in den ersten 10 Lebenstagen Periodiken P_1 dominierend sind, können diese nach einem 10 Tage-Intervall eliminiert sein. Dies ist der Grund dafür, die Zeitreihe in Einzelabschnitte zu gliedern, um so die Einschwingungsphänomene erfassen zu können.

IV. Ergebnisse

Die experimentellen Bemühungen und deren Auswertung zeigten, daß man also umgebungsbedingte Faktoren weitgehend ausschalten kann und Endogenität nicht vermutbar, sondern wirklich durch "biologische Oscillatoren" verursacht wird.

Viele Wissenschaftler schreiben die Endogenität einer genetischen Auswahl zu. Übereinstimmend darin hat sich gezeigt, daß trotz konstanter Bedingungen (Licht, Temperatur etc.) andere Faktoren sog. "entrainments" hervorrufen.

Nach HALBERG kann nur dann Endogenität vermutet werden, "wenn eine Periodizität der biologischen Funktion, die zur Untersuchung steht, unter konstanten Bedingungen bestehen bleibt oder so häufig abweicht, wie eine Änderung dieser Umgebung eintritt". Da in vorliegendem Fall noch gar keine Periodizität bestand, wurde folgende Aussage der obigen Definition sicherlich gerecht. Solange man den Einfluß von Synchronizern nicht beweisen konnte, hielt man an exogenen Rhythmen fest. Hierzu ist das Schlaf-Wachverhalten von Kleinkindern beispielgebend (Hellbrügge)

oder das Fütterungsschema, dem das Prinzip des self-demand feeding zu Grunde liegt, was andererseits der Ernährungsforschung dienlich ist. Beim Betrachten der einzelnen biologischen Parameter ergibt sich eine neue Aufgabe in der Problematik der Interrelation.

Als Bestätigung vorliegender Aussage bietet sich die Betrachtung des Temperaturverhaltens an (Högl: Circadianperiodik der Temperatur beim Säugling).

Der anfangs gegebenen Erläuterung der Versuchsanordnung entsprachen die folgenden, optisch wahrnehmbaren Ergebnisse, die Dank hilfreichster Unterstützung kompetenter Berater gelangen.

Die gesamte Meßzeit für die Daten erstreckte sich vom 6. bis 54. Lebenstag. Dieser Zeitraum wurde in einzelne, unter sich wiederum vergleichbare Analysen aufgeteilt.

1. 6. - 15. Tag
2. 16. - 25. Tag
3. 26. - 35. Tag
4. 36. - 45. Tag
5. 46. - 54. Tag

Als Repräsentation der 1. Zeitreihe ist auf Abbildungstafel 2 (s. Seite 25) deutlich zu erkennen, daß sich jegliche Tendenz zu einer biologisch sinnvollen Rhythmik vermissen läßt. Dazu fehlt ein sinusoider Verlauf der Autokorrelationskurve bzw. der dazu korrespondierende Effekt der Kurven II, III und IV auf Bildtafel 2.

Als technische Information sei darauf hingewiesen, daß die mit I bzw. II bezeichneten Kurven mit Prewhitening; Kurve III und IV ohne Prewhitening erstellt wurden. Interessanterweise werden die Parameter des Pulses beim Prewhitening signifikanter erfaßt als die der Temperatur. Es sei hierbei auf die Arbeit von Högl verwiesen.

Dieser Abweichung liegt ein sprunghafter Wechsel der Pulsregistration im Gegensatz zur kontinuierlichen Abweichung der Temperatur zu Grunde.

Beim Vergleich des Endogenitätsverhaltens des Pulses und der Temperatur erstellte sich ein höchst interessantes Phänomen. Dies unter wissenschaftlichen Bedingungen zu untersuchen wäre eine neue Aufgabe. In Anbetracht der Turbulenz der Autokorrelationskurve beim

CONSTANTIN, PULS. TEIL 1 6. - 15. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

15. SEP. 69 -11

$R = 131.5/min$

$s = 10.8/min$

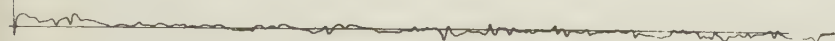


CONSTANTIN, PULS. TEIL 1 6. - 15. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

15. SEP. 69 -11

$$x_t = x_{t-1} - 0.7 \cdot x_t$$



circadian (24 Std)

ultradian (4.8 Std)

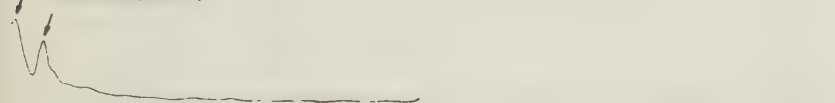


Abb. 2

Zustand vollkommener innerer Asynchronisation

Puls und der erstaunlich klaren Tendenz zur Stabilisierung der Temperaturwerte gehört die Funktion der Temperatur offenbar zu den biologisch gewichtigeren. Bei Betrachtung der gegenseitigen Einflußnahme mehrerer Funktionen muß der menschliche Organismus als ein "multioszillatorisches System" angesehen werden, in welchem die Einzelschwingungen oder schwingenden Teilsysteme mehr oder weniger eng miteinander gekoppelt sind. Der Grad dieser Kopplung der verschiedenen Rhythmen und ihre mögliche Steuerung durch eine auf höherer Integrationsebene wirkende Zentraluhr, ist ein wichtiges Problem zukünftiger Forschung.

Beim Betrachten der Abbildungstafel 4, die die Funktion des Pulses vom 16. bis 25. Lebenstag zeigt, fällt eine Verschiebung des Ultradiangipfels auf, welche das Bestreben nach Circadianperiodik ausdrückt. Augenscheinlich wird bereits eine Mittelwertserhöhung des Pulses von 131,5 auf 137,7. Dies nimmt keinen primären Einfluß auf die Stabilisierung biologischer Funktionen, sondern ist eine Folge dessen.

Wie bereits oben erwähnt, unterscheidet sich der Temperaturverlauf von dem des Pulses in signifikanter

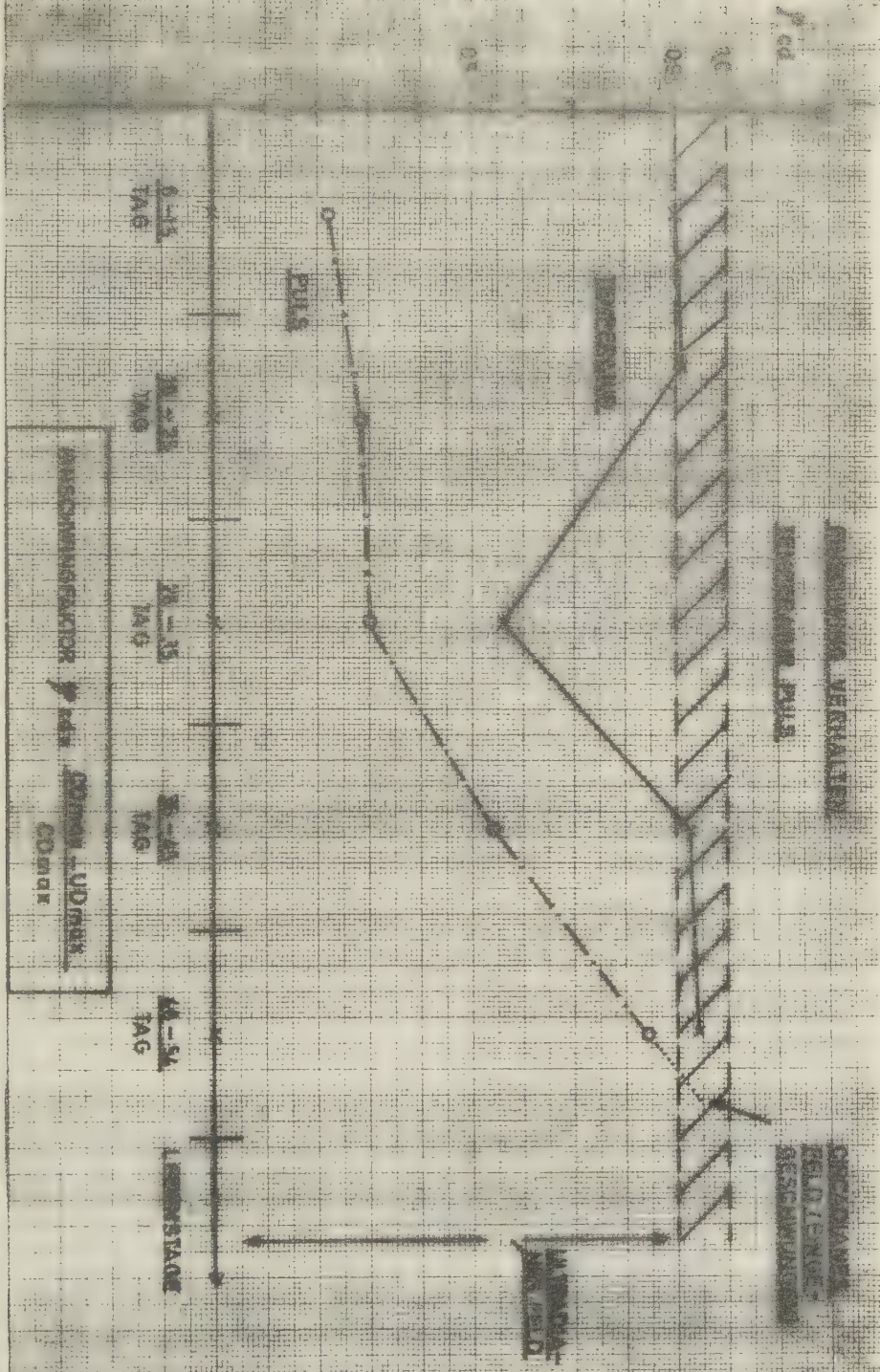


Abb. 3: Unterschiedliches Einschwingverhalten von Puls und Temperatur

CONSTANTIN, PULS. TEIL 2 16. - 25. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

15. SEP. 69 -13

$\bar{x} = 137.7/min$

$s = 10.9/min$



CONSTANTIN, PULS. TEIL 2 16. - 25. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

15. SEP. 69 -13

$$\bar{x}_t = \bar{x}_{t-1} - 0.7 \cdot x_t$$



circadian (24 Std)

ultradian (5.2 Std)



Abb. 4

Bereits erkennbare Stabilisierungstendenz
ab 16. Lebenstag

Art in einer sehr frühen, stabilen Periodizität.

Eine Bestätigung dessen zeigt die Bildtafel 5. Die vermutbare stärkere Betonung zur Stabilität nach dem 25. Lebenstag bleibt aus.

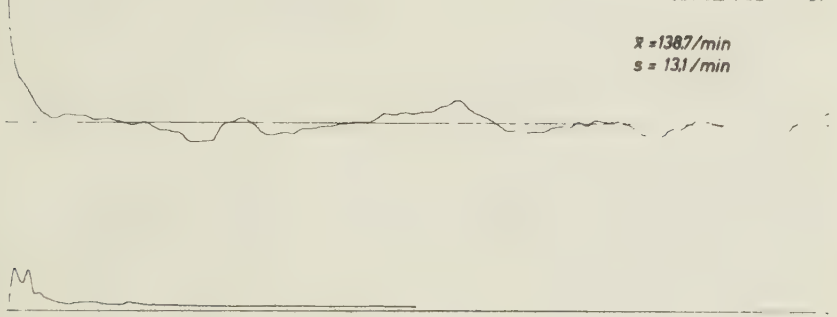
Bei einem Pulsmittel von 144,9 findet sich eine Verschnäuerung der Ultradianperiodik von 5,2 auf 3,0 Std. Es ist ein Stadium erreicht, das dem der ersten Lebenswoche äquivalent ist. Der Organismus strebt nach sinnvollem Funktionsverlauf. Einen deutlichen, positiven Effekt dieses Bemühens zeigt das folgende Kurvenbild vom 36. bis zum 45. Lebenstag. Ungestört des rückläufigen Pulsniveaus von 144,9 auf 136,7 ist baldige Stabilität der Circadianperiodik zu erwarten. Ultradiane Abläufe schieben sich allmählich zu einem circadianen zusammen. Die Autokorrelationskurve bestätigt dies und paßt sich als Vorstufe der endgültigen Sinuskurve vom 46. bis zum 54. Lebenstag an.

Mit dem letzten Kurvenbild identifiziert sich der Kern der Studie. Eine derartig hervorstechende circadiane Periodik vermag die Existenz einer "inneren Uhr" des menschlichen Organismus nicht mehr in Frage zu stellen.

CONSTANTIN. PULS. TEIL 4 08. - 45. LEBENSTAG ZIN

POEPPL 15. SEP. 69 -17

$\bar{x} = 1387/\text{min}$
 $s = 131/\text{min}$



CONSTANTIN. PULS. TEIL 4 08. - 45. LEBENSTAG ZIN

POEPPL 15. SEP. 69 -17

$$\bar{x}_t = x_{t-1} - 0.7x_t$$



circadian (24 Std)

ultradian (6.8 Std)

4.7 Std



Abb. 6

Erneuter Aufbau einer endogenen Rhythmik

CONSTANTIN. PULS. TEILS 48. -54. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

15. SEP. 69

-19

$\bar{x} = 145.3 / \text{min}$
 $s = 11.7 / \text{min}$



CONSTANTIN. PULS. TEILS 48. -54. LEBENSTAG ZIN

POEPPL

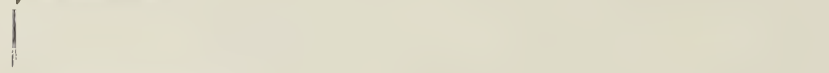
15. SEP. 69

-19

$$\bar{x}_t = x_{t-1} - 0.7 x_t$$



circadian (24 Std)



ultradian (4.0 Std)



Abb. 7

Deutliche Sinusschwingung als Zeichen gefestigter circadianer Periodik.

V. Diskussion

Unsere Untersuchungsergebnisse stimmten überein mit den bisher relativ wenigen Befunden über das tageszeitliche Pulsverhalten beim Säugling. Es bestätigten sich HECHT's Aussagen über eine Zunahme der Pulsfrequenz nach den ersten Lebenstagen. Dabei lag die Mindestfrequenz bei 130/Min. Die höchste Frequenz etwas unter 150/Min. Diese Beobachtung ging mit den Ausführungen KIRCHHOF's konform.

Der Anstieg der Pulsfrequenz schien sich solange fortzusetzen bis sich eine circadiane Periodik anstelle einer ultradianen entwickelte. Der Zeitpunkt der konstanten Pulsfrequenz lag in der 6. Lebenswoche. Dies ist auch aus der Arbeit von LANGE J. zu entnehmen. Selbstverständlich mögen individuelle Schwankungen in dem Sinne bestehen, daß das eine Kind die Maximalwerte etwas eher, das andere etwas später erreicht. Darüber hinaus war interessant, daß die mittlere Pulsfrequenz von der Geburt an bis mindestens zur 6. Lebenswoche hin in den Tagesstunden anstieg und in den Nachtstunden gleich blieb.

Über das weitere tageszeitliche Verhalten nach Erreichen einer circadianen Periodik ist die Untersuchung von HELLBRÜGGE Th., LANGE J. und RUTENFRANZ J. aufschlußreich.

Unsere Aufgabe war es zu zeigen, daß eine Periodik des Pulses nicht durch Umwelteinflüsse zustande kommt und daß dieses "Einschwingen in eine biologisch sinnvolle Rhythmik" nach 6 Wochen eintritt. Dieses Phänomen mag damit zusammenhängen, daß nach alter pädiatrischer Erfahrung die entscheidenden Sinnesorgane ihre volle Perceptionsfähigkeit etwa im 2. Lebensmonat erlangen. Alle biologischen Funktionen münden zu diesem Zeitpunkt in das große Gebiet der Organrhythmik ein. Die Zukunft wird uns zeigen, daß Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer Bedeutung sein werden.

Eine Unterbewertung dieses gleichermaßen jüngsten wissenschaftlichen Zweiges der heutigen medizinischen Welt wäre unklug, wenn die Forschung nach chronophysiologischen Vorgängen die chronopathologischen Probleme faßbarer macht.

Wie bereits kurz erwähnt, kann das Prinzip des self-demand-feeding nicht bedeutungslos für die Ernährungsforschung sein, bei der ebenfalls eine innere Uhr die entscheidende Rolle spielt. So stehen der Periodikforschung noch viele Bereiche des menschlichen Organismus offen, die nicht auf das einzelne Problem begrenzt bleiben. Denken wir an die davon abgeleitete Chronopharmakologie. Besonders bei Medikamenten mit hoher Toxizität und starken Nebenwirkungen ist es wichtig zu wissen, zu welcher Tages- oder Nachtzeit der Effekt des Medikamentes stärker ist.

Daraus ist zu erkennen, daß die Periodikforschung für jede medizinische Fachrichtung von Nutzen ist.

"Rhythmen, langwellige oder kurzwellige sind Ausdruck des Lebens schlechthin; die Ursache des Lebens selbst kennen wir nicht" (MENZEL).

VI. Zusammenfassung

Die Aufgabe vorliegender Arbeit war es, über eine Längsschnittuntersuchung des Pulses bei einem gesunden Säugling zwischen dem 6. und dem 54. Lebenstag zu berichten.

Das Pulsverhalten wurde automatisch kontinuierlich registriert.

Für die einzeln untersuchten Zeiträume wurden folgende Pulsfrequenzmittelwerte gemessen: Vom 6. - 15. Tag 131,5/Min., vom 16. - 25. Tag 137,7/Min., vom 26. - 35. Tag 144,9/Min., vom 36. - 45. Tag 138,7/Min. und vom 46. - 54. Tag 145,3 Min. Mit Hilfe der Fourieranalyse gelang es, die sich endogen entwickelnde Circadianperiodik aufzuzeigen. Sie festigte sich im letzten Untersuchungszeitraum vom 46. - 54. Lebenstag.

Die niedrigsten Pulswerte lagen bei 13^h und 23^h , die Spitzenwerte gegen 10^h .

VII. Formeln

$$\text{AVER} = 1/ \cdot \frac{\quad}{i=1} \cdot x_i$$

AVER = Mittelwert über das zu analysierende Zeitreihenstück

$$c_j = \frac{1}{n-j+1} \cdot \frac{n-j+1}{i=1}$$

$$(x_i - \text{AVER})(x_{i+j-1} - \text{AVER})$$

Correlationskoeffizient

(j = 1, 2, 3 usw. L; L = lag)

$$\frac{k \cdot s^2}{x^2 \left(\frac{a}{2}\right) k}$$

Obere Konfidenzgrenzen

k = Anzahl der Freiheitsgrade

s² = Steuerung des zu analysierenden Zeitreihenstückes

x² = Wert der x²-Verteilung mit Freiheitsgraden

a = Signifikanzzahl

$$\frac{k \cdot s^2}{x^2 (1 - a/2) k}$$

untere Konfidenzgrenzen

$$k = 2 \left(\frac{T_n}{T_m} - \frac{1}{3} \right)$$

T_n = Zeitlänge der zu analysierenden Zeitreihe

T_m = Verschiebungsintervalle = lag

$$a^2 + b^2 = c$$

a = sin.-Koeffizient

b = cos.-Koeffizient

c = gemittelter Koeffizient

$$(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^N a_k \cdot \cos\left(\frac{2 \cdot k \cdot t}{T}\right) + \sum_{k=1}^N b_k \cdot \sin\left(\frac{2 \cdot k \cdot t}{T}\right)$$

2 N + 1 = Anzahl der Daten

N = Anzahl der zu berechnenden
Fourierkoeffizienten

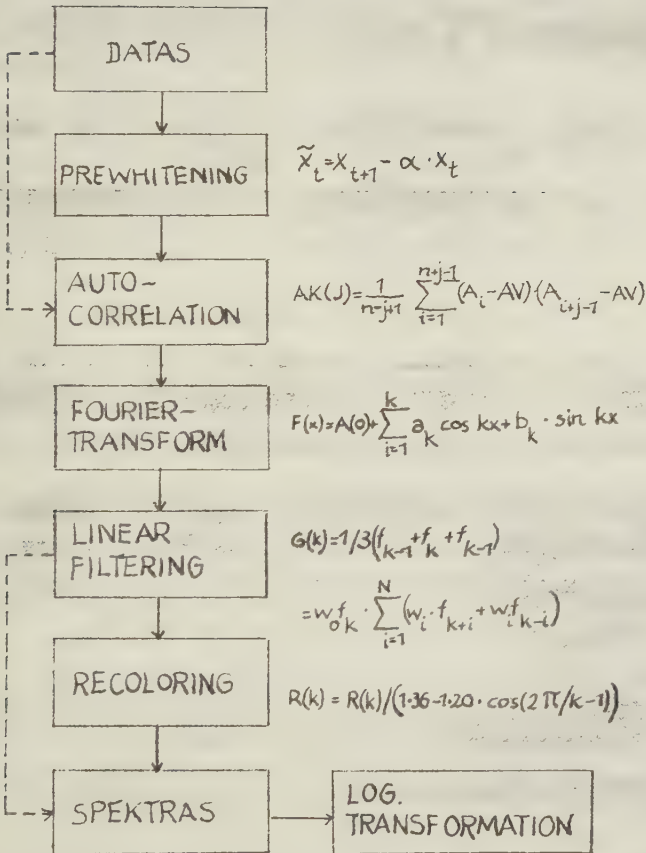


Abb. 8 ORIENTATION-PROGRAM
NORMAL DATA-LENGTH

Herrn Prof. Dr. Th. HELLBRÜGGE möchte ich an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas danken. Der Aufenthalt in der Schweiz, der für den experimentellen Teil notwendig war, wurde auf Veranlassung von Prof. HELLBRÜGGE bestens organisiert und konnte so nach fachlichen Gesichtspunkten erfolgreich abgeschlossen werden. Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte jederzeit mit seiner großzügigen und freundlichen Unterstützung gerechnet werden.

Nachdem heute medizinische Probleme nicht ohne mathematische Verfahren gelöst werden können, war die intensive und hilfsbereite Unterstützung von Dipl. Ing. PÖPPL im Institut für medizinische Datenverarbeitung (Prof. Dr. med. LANGE) von großer Wichtigkeit für die Ergebnisse vorliegender Arbeit. Ich schulde ihm für Rat und Tat besonderen Dank.

VIII. LITERATUR

- ASCHOFF, J.: Exogenous and endogenous components in circadianrhythm.
In: Biological Clocks, Cold Spr. Harbor Symp. quant. Biol. 9,24; (1960)
- ASCHOFF, J.: Zeitgeber der 24 Std. Periodik (1955)
- GOFFERJE, Fr.: Jb. Kinderheilkunde, 66, 130 (1908)
- HALBERG, F.: Chronobiology, Annual Review of Physiology, 675 (1969)
- HALBERG, F.: Rythmes circadianes et rythmes des basses fréquences en physiologie humaine. J.de Physiologie, 119 (1967)
- HECHT, A.: Erg. inn. Med. 11, 324; (1913)
- HELLBRÜGGE, Th.: Zeitliche Strukturen in der kindl. Entwicklung:
Mschr. Kinderhk. 112, 251 (1965)
- HELLBRÜGGE, Th.: Bedeutung von Umweltfaktoren für Schlafen und Wachen im Säuglingsalter.
Dtsch. Ges. Kinderheilkunde, 56 (1959)
- HELLBRÜGGE, Th.: The Development of Circadian Rhythmus in Infants,
In: Biological Clocks - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 23, 309 (1960)

- HELLBRÜGGE, Th.: Zum Verständnis der Periodikanalyse
in der Medizin, 83, 287 (1967)
- HILDEBRANDT, G.: Die Koordination rhythmischer
Funktionen beim Menschen,
Verh. Dtsch. Ges. f. innere Medizin,
62 - 73 (1967)
- KIRCHHOFF, W.: Erg. inn. Medizin, 5, 156 (1954)
- KLIMT, F.: Der Tageslauf eines Säuglings in
der Herzschlagfrequenzregistrierung,
Org. d. Dtsch. Ges. f. klin. Med.,
1199 - 1203
- MENZEL, W.: Menschl. Tag-Nacht-Rhythmik und
Schichtarbeit
Basel, Stuttgart, Schwabe (1962)
- MENZEL, W.: Langwellige Rhythmen bei inneren
Krankheiten
Verh. Dt. Ges. Inn. Med., 70 (1967)
- PITTENDRIGH, C.S.: Circadian Rhythmus and the Circadian
Organization of Living Systems.
In: Biological Clocks Cold Spring
Harbor Symp. Quant. Biol., 24, 10,
(1960)
- POHL, H.: Die circadiane Periodik und ihre
Bedeutung für die Medizin,
Fortschr. Med., 83, 255 (1967)

- PÖPPL, S.J.: A Program Complex for the Analysis of Biological Time Series.
(Buchartikel über I. Symp. Morph. u. Math., Sektion Biorhythmik, 9. Int. Anat. Kongr. Leningrad (1970)
- SOLLBERGER, A.: Biological Rhyth. Research, Elsevier Publish. Comp. Amsterdam (1965)
- HELLBRÜGGE, Th.: Chronophysiologie des Kindes, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 71 (1970)
- HELLBRÜGGE, Th.
LANGE, J.
RUTENFRANZ, J.
STEHR, K. : Über das Entstehen einer 24-Stunden-Periodik physiolog. Funktionen im Säuglingsalter, Fortschr. Med. (1963)
- HELLBRÜGGE, Th.
PECHSTEIN, J.
ULLNER, R.
REINDL, K. : Zum Verständnis der Periodikanalyse in der Medizin; Fortschritte der Medizin (1967)
- HELLBRÜGGE, Th.
LANGE, J.
RUTENFRANZ, J. : Über die Entwicklung von tagesperiodischen Veränderungen der Pulsfrequenz im Kindesalter, München, 703 - 722, (1956)

HELLBRÜGGE, Th.

LANGE, J.

RUTENFRANZ, J.

STEHR, K. : Über das Entstehen einer 24 Std.
Periodik physiolog. Funktionen
im Säuglingsalter,
Fortschritte der Med. (1963)

Lebenslauf

Am 1.3.1943 wurde ich als Sohn des Lehrers Otto Zinsmeister und seiner Ehefrau Therese Zinsmeister, geb. Ring in Schwandorf geboren. Bis 1954 wohnte ich in Obereinbuch bei Regensburg. Von 1954 bis 1963 war ich im Klosterseminar Metten, wo ich das Humanistische Gymnasium absolvierte.

Anschließend leistete ich bei der Bundeswehr den Pflichtwehrdienst und konnte 1964 in München das Medizinstudium aufnehmen, das ich mit dem bestandenen Staatsexamen 1970 beendete.

Als cand. med. famulierte ich im Josepshkrankenhaus Regensburg, in einem Kinderspital in Genf und einer Universitätsklinik in Timisoara (Rumänien).

Von September 1970 bis September 1971 war ich am Kreiskrankenhaus Simbach/Inn als Medizinalassistent tätig. Seit September 1971 bin ich Assistenzarzt am Krankenhaus Simbach/Inn auf der gynäkologischen Abteilung.

1971 heiratete ich Fräulein Angelika von Bredow.

